Rechtsanwaltskanzlei Röhrig

RA-Kanzlei Röhrig •

Brigitte.Keller-Stanislawski@pei.de
Paul-Ehrlich-Institut
Abteilung S – Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski
Paul-Ehrlich-Straße 51 - 59

63225 Langen

Vertretungsberechtigt an allen deutschen Oberlandesgerichten, Landgerichten und Amtsgerichten

Rechtsanwältin
Dr. jur. Brigitte Röhrig
Tätigkeitsschwerpunkte: •Pharmarecht
•Lebensmittelrecht
•Medizinprodukterecht

Altenkirchen, den 16. Februar 2022
Mandat:
Mein Zeichen: BRF / se
Ihnen schreibt: Dr. Brigitte Röhrig
Email: BRF@Kanzlei-Roehrig.de

Covid-19- mRNA-Impfungen - Art. 20 Abs. 4 der Verordnung Nr. 726/2004/EG in Verbindung mit Art. 107i der Richtlinie 2001/83/EG, § 69 Abs. 1a S. 4 AMG

Sehr geehrte Frau Dr. Keller-Stanislawski,

als seit 30 Jahren im Arzneimittelrecht tätige Rechtsanwältin verfolge ich mit Sorge die Tatsache, dass immer neue Erkenntnisse über die bereits seit Ende 2020/ Anfang 2021 bedingt zugelassenen Covid-19-mRNA-Impfungen zu Tage treten, die – wären sie bei anderen Arzneimitteln aufgetreten – mit höchster Wahrscheinlichkeit zu einem Tätigwerden der zuständigen Behörden geführt und auf europäischer Ebene ein Dringlichkeitsverfahren – Pharmakovigilanz-Verfahren - mit zwischenzeitlicher Aussetzung der Zulassung aufgrund der Todesfälle ausgelöst hätten.

Beispielhaft möchte ich hier das Verfahren betreffend Fenspirid-haltige Arzneimittel mit der Indikation „Husten infolge von Lungenkrankheiten“ nennen, EMEA/H/A-107i/1480. Der **Widerruf** der nationalen Zulassungen dieser Arzneimittel wurde seitens des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) nach Initiierung des Verfahrens durch Frankreich empfohlen und eine entsprechende Entscheidung erlassen aufgrund folgender gravierender Nebenwirkungen:

Es waren 5 Fälle von QT-Verlängerung mit Herzrhythmusstörungen, davon 3 mit Tachykardie aufgetreten. Von diesen 5 Fällen bestanden in 2 Fällen Co-Medikationen, in einem Fall verschwanden die Symptome ohne Absetzen des Fenspirid-haltigen Arzneimittels.

Darüber hinaus waren 2 Todesfälle verzeichnet, davon 1 plötzlicher Todesfall. Bei beiden Todesfällen war die Todesursache nicht angegeben war, eine QT-Verlängerung oder Tachykardie nicht verzeichnet waren, jedoch die Fenspirid-haltigen Arzneimittel Teil einer Co-Medikation waren.

Dabei ist der Unterzeichnerin durchaus bewusst, dass das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zu den mRNA-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® Verfahren in Bezug auf Myokarditis und Perikarditis durchgeführt hat, die zu einer Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie einem Rote-Hand-Brief des PEI geführt haben. Nach Kenntnis der Unterzeichnerin wurde aber noch kein Dringlichkeitsverfahren in Bezug auf die Untersuchung der Todesfälle eingeleitet. Dies verwundert, angesichts der Tatsache, dass gemäß dem letzten Sicherheitsbericht des PEI bis zum 31.12.2021

2.255 Verdachtsmeldungen mit tödlichem Ausgang

verzeichnet wurden. Das bedeutet im Vergleich zu dem vorherigen Sicherheitsbericht des PEI eine Steigerung um **336 Todesfälle in einem Monat**!

Aus dem Questions & Answer-Dokument der EMA zu „Urgent Union Procedures“ nach Art. 107i der Richtlinie 2001/83/EG ist auch die allgemein Öffentlichkeit berechtigt, Informationen in Bezug auf den Sicherheitsaspekt eines Arzneimittels im Rahmen eines Dringlichkeitsverfahrens zu übermitteln.

“The marketing authorisation holders (MAHs), health care professionals and the general public have the right to submit information relevant to the safety issue under review within the urgent Union procedure.” (S. 8).

Wenn dies schon im Rahmen eines Dringlichkeitsverfahrens gilt, muss dies erst Recht für Informationen gelten, die zur Durchführung eines Dringlichkeitsverfahrens führen können.

In diesem Zusammenhang möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf folgende – für die Nutzen-Risiko-Abwägung wesentliche - Tatsachen lenken, die Ihnen unter Umständen noch nicht bekannt sind:

I. Beschluss des Bundesverfassungsgerichts vom 10.2.2022 zum Az. 1 BvR 2649/221

Das Bundesverfassungsgericht hat in seinem o.g. Beschluss ausgeführt, dass

- bei Covid-19-Injektionen „*im Einzelfall auch **schwerwiegende Impfnebenwirkungen** eintreten, die im extremen Ausnahmefall **auch tödlich** sein*“ können *(*Rnr. 16*)* (Hervorhebungen durch die Unterzeichnerin),

- COVID-19-Impfungen *„einen relevanten – wenngleich **mit der Zeit deutlich nachlassenden – Schutz** vor einer Infektion auch mit der O-mikronvariante des Virus bewirken* (Rnr. 19 – Hervorhebungen durch die Unterzeichnerin),

- *Menschen, die den vulnerablen Gruppen zuzurechnen sind, irreversibel mit dem Virus infizieren, schwer an COVID-19 erkranken oder gar versterben* können (Rnr. 19 – Hervorhebungen durch die Unterzeichnerin) und

- *sich vulnerable Personen grundsätzlich nur eingeschränkt selbst gegen eine Infektion schützen* können (Rnr. 22).

Aus diesen Äußerungen ist nach Auffassung der Unterzeichnerin arzneimittelrechtlich die Schlussfolgerung zu ziehen, dass erhebliche Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit der Covid-19-Impfungen bestehen können. Dies ist im Rahmen eines Dringlichkeitsverfahrens auf EU-Ebene gemäß Art. 20 der Verordnung 726/2004/EG zu klären. Unter folgendem Link können Sie sich den Beschluss des BVerfG herunterladen:

https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2022/02/rs20220210_1bvr264921.html

II. Comirnaty® Sicherheitsberichts von Pfizer„Cumulative Analysis of Post-Autorization Adverse Event Reports of PF-07302048 (BNT162B2) received through 28-Feb-2021“

Betreffend Comirnaty® wurden aufgrund des im Rahmen des Freedom of Information-Act in den USA von der FDA herausgegebenen Sicherheitsberichts von Pfizer „Cumulative Analysis of Post-Autorization Adverse Event Reports of PF-07302048 (BNT162B2) received through 28-Feb-2021“, für die Bewertung von Nutzen und Risiko folgende wesentlichen Tatsachen bekannt:

In diesem Bericht werden **42.086 „Fälle“** ausgewiesen. Pfizer selbst erläutert auf S. 6 einleitend, dass sie aufgrund der „**großen Anzahl an spontanen Nebenwirkungsmeldungen**“ Schwierigkeiten haben, die gesetzlichen Fristen für Nebenwirkungsmeldungen einzuhalten. Deshalb haben sie die Bearbeitung der „schwerwiegenden Nebenwirkungen“ priorisiert. Ebenfalls erläutert Pfizer, dass es sich bei den 42.086 „Fällen“ um die **ausgewerteten** Fälle handelt.

*„… Among adverse event reports received into the Pfizer safety database during the cumulative period, **only those having a complete workflow cycle in the safety database (meaning they progressed to Distribution or Closed workflow status) are included in the monthly SMSR**.**Due to the large numbers of spontaneous adverse event re-***

ports received for the product, the MAH has prioritized the processing of serious cases, *in order to meet expedited regulatory reporting timelines….Pfizer has also taken a multiple actions to help alleviate* ***the large increase of adverse event reports****."*

Im Einzelnen ergeben sich aus dem Sicherheitsbericht folgende Tatsachen:

- Seit Erteilung der 1. Notfallzulassung am 01.12.2020 bis zum 28.02.2021 wurden von Pfizer **42.086 Fälle ausgewertet**.
- Von diesen 42.086 Fällen waren **1223 (2,9 %)** Todesfälle (!!),11.361 (27%) waren zum Zeitpunkt der Berichts noch nicht ausgeheilt und 520 (1,2 %) litten an Folgeerkrankungen. (S. 7)
- Aus dem Vergleich der gemeldeten Fälle mit den Zahlen weiterer Tabellen ergibt sich, dass für zahlreiche „**Fälle" mehr als 1 Nebenwirkung** gemeldet wurde. In **Tabelle 2** (Seite 8/9) werden die häufigsten Nebenwirkungen mit **≥ 2 % Häufigkeit** für diese 42.086 Cases **mit 93.473 Nebenwirkungen** angegeben. Davon betrafen
    - 38,9 % das Nervensystem
    - 29,5 % Skelettsystem und Bindegewebe
    - 20,8 % Gastrointestinale Beschwerden
    - 13,4 % die Haut und Unterhaut
    - 4,7 % das Blut und das lymphatische System (Lymphadenopathie),
    - 2,6 % das Herz (Tachykardie).

Auch möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf **Appendix 1** (S. 30 – 38) des Reports lenken, der die eindrucksvolle Anzahl von 9 Seiten aneinander gereihter Nebenwirkungen aufweist.

In dem Sicherheitsbericht waren die verabreichten Dosen des Impfstoffes geschwärzt, so dass das Verhältnis zwischen verabreichten Dosen und ausgewerteten schwerwiegenden Nebenwirkungen meinerseits nicht ermittelt werden kann.

Link zum Sicherheitsbericht:

https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf

III. Comirnaty® und Spikevax®

In den ursprünglichen und verlängerten Zulassungsbescheiden der bedingten Zulassungen für Comirnaty® und Spikevax® sind die „Specific Obligations“ enthalten, den Abschlussbericht bzgl. der „placebo-kontrollierten“ klinischen Studien, die zur Langzeitbeobachtung noch bis Dezember 2022/ 2023 weiter geführt werden sollten. Wie sicherlich auch Sie wissen, wurden zwischenzeitlich die klinischen Studien entblindet und den Studienteilnehmern des Placebo-Arms der Studien wurde die Verabreichung des Impfstoffes angeboten. Dieses Angebot wurde von nahezu allen Teilnehmern der Kontrollgruppe angenommen. Aus dem Beurteilungsbericht der EMA zur Verlängerung der bedingten Zulassung für Comirnaty ergibt sich auf S. 15:

„Cumulatively up to 21 April 2021, the MAH estimated that 49,315 subjects have participated in the Pfizer-managed studies of the COVID-19 vaccine clinical development program: ……; 41,368 subjects received BNT162b2 (modRNA which encodes a membrane-anchored SARS-CoV-2 fulllength spike) of which, 20,291 subjects, who had received Placebo, were offered BNT162b2 postunblinding… 1.053 subjects received placebo.”

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal_en.pdf

Die Kontrollgruppe wurde damit auf 1.053 Teilnehmer reduziert, wobei sich aus dem Beurteilungsbericht nicht ergibt, ob diese 1.053 Teilnehmer in der Studie 4591001 verblieben sind.

Die Aufhebung des Kontrollgruppe bedeutet, dass eine „placebo-kontrollierte“ Studie nicht mehr vorhanden ist. Das Design der Studie 4591001, die Gegenstand der Besonderen Bedingung SO 6 war, existiert somit in dem von der Bedingung umfassten Design nicht mehr.

Für Spikevax ergibt sich dieselbe Schlussfolgerung, allerdings sind aus dem Beurteilungsbericht keine genauen Daten ersichtlich. Tatsache ist jedoch, dass auch für Spikevax® die Placebogruppe zumindest nahezu aufgelöst wurde.

In der Folge ist den betreffenden Zulassungsinhabern unmöglich geworden, die in den bedingten Zulassungsbescheiden enthaltenen diesbezüglichen Besonderen Bedingungen zu erfüllen, m.a.W. es ist bereits zum jetzigen Zeitpunkt klar, dass sie die in den Zulassungsbescheiden enthaltenen Bedingungen im Hinblick auf die Durchführung der klinischen Studien nicht erfüllt haben. Ein Langzeitvergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe ist nicht mehr möglich. Dadurch sind die Langzeitsicherheitsdaten dramatisch entwertet.

Art. 20a der Verordnung 726/2004/EG sieht für den Fall, dass ein Zulassungsinhaber die Besonderen Bedingungen der bedingten Zulassungsentscheidung nicht erfüllt, folgendes Verfahren vor:

„Wenn die Agentur zu dem Schluss kommt, dass der Inhaber einer gemäß Artikel 14-a erteilten Zulassung den in der Zulassung festgelegten Verpflichtungen nicht nachgekommen ist, setzt die Agentur die Kommission davon in Kenntnis. Die Kommission erlässt nach dem Verfahren in Artikel 10 einen Beschluss zur Änderung, zur Aussetzung oder zum Widerruf der Zulassung.“

Das PEI ist auch bei zentral zugelassenen Arzneimitteln verpflichtet, die öffentliche Gesundheit in Deutschland im Hinblick auf Arzneimittelrisiken zu schützen. Daher sieht § 69 Abs. 1a S. 4 AMG in Verbindung mit Art. 20 Abs. 4 der VO 706/2004/EG die Berechtigung der zuständigen Bundesoberbehörde vor,

„*das **Ruhen der Zulassung** an(*zu*)ordnen oder den Rückruf eines Arzneimittels an(*zu*)ordnen, sofern ihr Tätigwerden zum Schutz der in Satz 2 genannten Rechtsgüter* (Anm.: Schutz der menschlichen Gesundheit) *dringend erforderlich ist*.“

Nach meiner Erfahrung hat bislang in der Arzneimittelsicherheit immer der Grundsatz:

„**in dubio pro securitate**“

gegolten.

Ich bitte um kurzfristige Mitteilung, ob das PEI beabsichtigt, bei der EMA zur Untersuchung der eingetretenen Todesfälle

- die Durchführung eines Dringlichkeitsverfahrens bzw.
- nach Art. 20 Abs. 4 der VO 726/2004/EG die Benachrichtigung der EU-Kommission über die Nichteinhaltung der Besonderen Bedingungen zu den klinischen Studien zu beantragen

und bis zur Entscheidung im Rahmen des Dringlichkeitsverfahrens / Verfahrens nach Art. 20 Abs. 4 der VO 726/2004/EG das Ruhen der Zulassung und den Rückruf bereits ausgelieferter Arzneimittel anzuordnen.

Für den Eingang Ihrer Antwort hat sich die Unterzeichnerin – aufgrund der Dringlichkeit - den 23. Februar 2022 vorgemerkt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Brigitte Röhrig
Rechtsanwältin